

Mort subite

R. Loire

Le concept de mort subite « naturelle » demande à être précisé : caractère inopiné et imprévisible, durée très brève entre le début des symptômes et le décès, cause éclaircie uniquement par l'autopsie qui dissocie morts subites lésionnelles et fonctionnelles, cause variable selon les populations étudiées. Les causes cardiaques recouvrent 75 % des cas, le quart restant se partage entre les causes cérébrales, pulmonaires, digestives et fonctionnelles non cardiaques. La mort subite cardiaque est un accident plurifactoriel où des modifications transitoires favorisent l'action d'un facteur déclenchant instantané (gâchette) sur un substrat arythmogène anatomique, en dehors de rares cas d'asystole par dissociation électromécanique ou pause ventriculaire. Après cinquante ans dominent les conséquences de l'athérosclérose coronaire. Chez les sujets plus jeunes, la responsabilité est partagée entre les affections myocardiques (cardiomyopathies dilatées et hypertrophiques, dysplasie arythmogène ventriculaire droite) et les troubles rythmiques, quasi toujours sous-tendus par des anomalies génétiques des canaux ioniques précisées par la biologie moléculaire. D'autres cardiopathies fournissent aussi leur lot de morts subites : rétrécissement aortique, anévrisme disséquant de l'aorte, embolies pulmonaires massives etc. Divers facteurs favorisent la mort subite : troubles du système nerveux, alcoolisme, tabagisme, prises médicamenteuses, activités sportives. On insiste aujourd'hui, outre sur la prévention primaire qui se confond avec celle de l'athérosclérose coronaire, sur les possibilités de réanimation du cœur inefficace par « une chaîne de survie » dans laquelle interviennent les moyens de secours rapides (pompiers puis SAMU) armés de défibrillateurs automatiques. Le défibrillateur implantable pourra combattre les affections rythmiques génétiques.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mort subite ; Mort subite cardiaque ; Arythmies ventriculaires génétiques ; Fibrillation ventriculaire ; Défibrillateur implantable

Plan

■ Introduction	2
■ Concept de mort subite	2
Durée entre le début des symptômes et le décès	2
Caractère inopiné	2
Fréquence	2
Causes	2
■ Causes extracardiaques de mort subite	2
Lésions cérébrales	2
Lésions pulmonaires	2
Causes digestives	2
Troubles fonctionnels	3
■ Mort subite cardiaque	3
Mécanismes	3
Troubles électrophysiologiques	3
Déclenchement de l'arythmie ventriculaire	3
Accident plurifactoriel	3
■ Mort subite et athérosclérose coronaire	3
Populations concernées	3
Lésions anatomiques	3
Prévention de la mort subite après infarctus du myocarde	4

■ Mort subite et affections myocardiques	4
Cardiomyopathie dysplasique ventriculaire droite arythmogène	4
Cardiomyopathie hypertrophique	4
Cardiomyopathie dilatée. Hypertrophie ventriculaire gauche	5
■ Mort subite et affections rythmiques	5
Allongement constitutionnel de l'espace QT (syndrome du QT long constitutionnel)	5
Syndrome du QT court	5
Syndrome de Wolff-Parkinson-White	5
Blocs auriculoventriculaires	5
Syndrome de Brugada	5
Tachycardie ventriculaire polymorphe sensible aux catécholamines	6
Prolapsus valvulaire mitral	6
■ Mort subite et cardiopathies diverses	6
■ Facteurs et circonstances favorisant la mort subite	6
Rôle du système nerveux	6
Alcool	6
Tabac	7
Médicaments	7
Sport	7
■ Prévention et « traitement » de la mort subite	7
Prévention primaire et secondaire	7
Réanimation de la mort subite par cœur inefficace	8

■ Introduction

« L'étiquette de mort subite devrait être réservée aux sujets qui vaquent à leurs occupations habituelles, et succombent de façon absolument inopinée, imprévisible et immédiate, en dehors de toute action extérieure et dans un délai de quelques minutes, c'est-à-dire en dehors de tout syndrome observable » [1].

■ Concept de mort subite

A priori évident, ce concept demande une définition rigoureuse, comme les termes d'arrêt cardiaque, de collapsus cardiovasculaire. De nombreux paramètres interfèrent et les limites de chacun doivent être précisées si l'on veut effectuer des comparaisons cohérentes entre les diverses séries rapportées [2-4].

Durée entre le début des symptômes et le décès

Il s'agit là d'un élément essentiel. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) admettait, en 1970, un délai de 24 heures (pour revenir à 6 heures en 1979), ce qui choque car la notion du caractère instantané, brutal, reste implicite dans l'esprit lorsque l'on parle de mort subite (MS). S'il y a des témoins, l'effondrement brusque du sujet au cours d'un comportement jusque-là normal permet d'apprécier cette brusquerie, mais, souvent, le cadavre n'est retrouvé que dans les heures qui suivent par les proches et la durée de l'agonie reste inconnue. L'absence de constat de violences, l'absence de maladie connue auparavant permettent malgré tout de parler de MS.

Caractère inopiné

Le caractère inopiné, inattendu chez un sujet considéré comme bien portant, est donc primordial. La MS peut survenir alors qu'une affection chronique est déjà connue et traitée (insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection inférieure à 30 %, angine de poitrine) : elle n'est alors qu'un symptôme terminal « non inattendu ».

Fréquence

L'incidence des MS en fait une question digne d'intérêt : elle est estimée autour de 70 000 en France (sur 600 000 décès), à 300 000 aux États-Unis. Son pourcentage, par rapport à l'ensemble des décès, augmente avec l'âge (5 % de 21 à 30 ans, 22 % de 61 à 70 ans, avec un maximum entre 45 et 65 ans). La mort subite du nourrisson reste un problème particulier que nous n'envisagerons pas.

Causes

Seule l'autopsie peut préciser les causes des MS, hormis les rares cas où le sujet était sous surveillance électrocardiographique (ECG) continue. Outre des constatations anatomiques, le médecin doit appeler en renfort la biologie moléculaire qui détectera les anomalies géniques, source d'arythmies mortelles. Rappelons que l'autopsie ne peut être pratiquée que dans les établissements publics autorisés dans lesquels le sujet est décédé et dans les instituts médico-légaux pour les autres circonstances et sur réquisition du Parquet. L'autopsie permet de séparer les morts « violentes » des morts « naturelles » et de classer ces dernières en trois groupes médico-légaux :

- MS lésionnelles : découverte de lésions macroscopiques incompatibles avec la survie ;
- MS fonctionnelles : constatation de lésions pathologiques anciennes, préexistantes, mais parfois non symptomatiques et sans altération aiguë anatomique décelable (athérosclérose coronaire tritonculaire par exemple avec ischémie silencieuse) ;

- MS fonctionnelles sans état pathologique décelable : l'autopsie reste « blanche » dans 5 à 20 % des cas. Ce pourcentage de MS inexplicables diminue avec le degré de sophistication des techniques utilisées, en particulier depuis la mise en œuvre de « l'autopsie moléculaire » sur tissu non fixé étudiant le génome.

Il faut souligner que la détection, chez une victime de « mort suspecte » (après une altercation ou des violences légères), de lésions anatomiques compatibles avec une MS déclenchée par le stress nerveux peut amener les juges à minimiser la peine infligée au protagoniste coupable.

La divergence des causes retenues par les statistiques s'explique par la diversité des populations étudiées : intervalle d'âge concerné (si, après 50 ans, l'insuffisance coronaire revendique la responsabilité de 80 % des MS, avant 30 ans, les anomalies rythmiques électriques et les cardiopathies organiques gardent l'hégémonie alors que la maladie coronaire reste rarement en cause : 2, 20 et 25 % à respectivement 17, 24 et 27 ans [5, 6]) – vie courante ou circonstance exceptionnelle (effort sportif d'un athlète de haut niveau ou d'un pratiquant occasionnel, stress, hospitalisation) – sujet sans cardiopathie connue ou cardiaque « chronique » surveillé et considéré comme stabilisé (mais qui constitue une population à haut risque de MS « non inattendue »).

Il n'est possible d'établir les circonstances des MS que lorsque les témoins étaient présents et bien souvent seul le lieu peut être précisé. Le domicile prédomine avec plus des deux tiers des cas, suivi de la voie publique, loin devant les locaux du travail... Sur 162 sujets de moins de 40 ans, la MS est survenue dans 49 % des cas au cours de l'activité routinière, 23 % pendant le sommeil, 23 % lors d'exercices physiques et 6 % après une forte émotion [2].

■ Causes extracardiaques de mort subite

Si l'on ne prend en compte que les MS inattendues instantanées ou très rapides, les causes cardiaques s'adjugent plus des trois quarts des lésions identifiées.

Lésions cérébrales

Les lésions cérébrales dominent le quart restant avec des hémorragies cérébroméningées par rupture d'anévrismes congénitaux ou saignement d'angiomes dysplasiques latents, plus rarement des engagements par œdème cérébral décompensant une tumeur jusque-là asymptomatique ou des embolies cérébrales massives à point de départ cardiaque.

Lésions pulmonaires

Les lésions pulmonaires occupent la seconde place : MS dans l'asthme par blocage muqueux des bronchioles distales membranées (après effort ou prise d'un médicament calmant intempestif), infections bronchopneumoniques torpides peu fébriles des sujets âgés. À la limite, avec les morts violentes se situe le blocage trachéal par fausse route alimentaire (favorisé par les troubles de déglutition des obèses, des alcooliques et des vieillards et traité par la manœuvre d'Emmlich) qualifié en dérision de *coronary cough* par les Américains qui stigmatisent ainsi la tendance à rapporter toute la responsabilité aux coronaires lorsque l'autopsie n'est pas rigoureusement menée. L'embolie pulmonaire massive fait le lien avec les causes cardiaques.

Causes digestives

Les causes digestives forment le troisième groupe : pancréatite aiguë, infarctus iléomésentérique ou hémorragies non extériorisées (varices œsophagiennes) peuvent être découverts chez des sujets auparavant asymptomatiques.

Troubles fonctionnels

Enfin, quelques troubles « fonctionnels » peuvent s'avérer rapidement mortels et difficiles à identifier : hypoglycémie, choc anaphylactique (piqûre d'abeille), septicémies fulminantes. Les intoxications aiguës constituent des morts violentes « non naturelles ».

■ Mort subite cardiaque

Mécanismes

Les enregistrements ECG dans les minutes qui précèdent la perte de conscience chez les sujets porteurs d'un appareil de contrôle continu (Holter), couplés aux constatations anatomiques, ont permis de distinguer trois mécanismes, détaillés ci-dessous [7-9].

Asystole

L'asystole se scinde elle-même en deux phénomènes :

- la dissociation électromécanique avec éjection ventriculaire nulle tandis que persiste un tracé ECG normal. Elle est consécutive à des lésions anatomiques majeures irréversibles : rupture de la paroi libre du ventricule gauche (infarctus du myocarde) ou de l'aorte initiale (anévrisme disséquant) avec hémopéricarde consécutif – oblitération circulatoire (embolie pulmonaire massive, embolie coronaire, enclavement mitral d'un myxome) – destruction myocardique diffuse (choc cardiogénique après infarctus étendu, myocardite). La tamponnade péricardique reste un temps réversible, à l'inverse de l'incapacité de couplage électromécanique [4] ;
- la pause ventriculaire par trouble de conduction hissien et faillite du rythme de remplacement idioventriculaire, ou exceptionnellement par bloc sinoauriculaire.

Fibrillation ventriculaire

La fibrillation ventriculaire, avec inefficacité de la pompe cardiaque due à la perte de l'activité électrique coordonnée des ventricules, est de loin le plus fréquent des trois mécanismes. Elle apparaît soit d'emblée, soit à la suite d'une tachycardie ventriculaire.

Torsades de pointe

Les torsades de pointe sont plus rares, en relation avec un allongement anormal de l'espace QT et sont initiées par une extrasystole à couplage court [10].

Troubles électrophysiologiques

Trois variétés de troubles électrophysiologiques peuvent être à la source des arythmies graves rapides mortelles. L'*automatisme anormal* correspond à un foyer d'hyperautomatisme ectopique constitué de myocytes non spécifiques remaniés (foyer situé en bordure d'un infarctus ou à la limite d'une plaque fibreuse ventriculaire gauche). Les *activités déclenchées postpotentielles* par réactivation des canaux intramyocytaires engendrent une succession autoentretenu d'extrasystoles ou tachycardie soutenue. Les *phénomènes de réentrée* sont aujourd'hui considérés comme le phénomène le plus important : l'influx tourne de façon circulaire dans un circuit plus ou moins long rendu perméable par l'existence d'une zone déprimée induisant un bloc unidirectionnel et constitué de tissu hissien et/ou de myocarde commun sclérosé.

La conception actuelle de formation du potentiel d'action des myocytes la rend dépendante de la coordination des ouvertures et fermetures des canaux ioniques, dépolarisants et repolarisants, dont les irrégularités pourront déboucher sur l'instabilité électrique du cœur.

Déclenchement de l'arythmie ventriculaire

Le déclenchement puis la pérennisation de l'arythmie ventriculaire qui va entraîner l'inefficacité cardiaque et la MS (précé-

dée de la décérébration car la résistance cérébrale à l'anoxie ne dépasse pas quelques minutes) dépend de plusieurs facteurs indépendants :

- présence d'un substrat arythmogène anatomique perturbant l'automatisme et/ou la conduction ;
- survenue d'un facteur déclenchant instantané (gâchette, *trigger*) constitué d'une extrasystole ventriculaire ou plus rarement d'une accélération du rythme ;
- des modifications « fonctionnelles » transitoires qui vont perturber la stabilité électrique du cœur en remaniant les autres paramètres : modulations dues au système nerveux, à l'équilibre électrolytique, aux circonstances cliniques.

L'ischémie myocardique due à des lésions coronaires fixes ou aiguës joue un rôle à la fois de substrat et de perturbateur.

Accident plurifactoriel

La mort subite cardiaque apparaît comme un accident plurifactoriel schématisé par « la pyramide de Brugada » où s'intègre « le triangle de Coumel », schéma qui résume les facteurs générant l'instabilité électrique du cœur, en relation avec la diminution de la capacité hémodynamique des ventricules et l'éventualité d'une ischémie surajoutée. Ces deux derniers paramètres entraînent une diminution de la tolérance au trouble rythmique (Fig. 1). Selon les cas, chaque facteur apparaît comme prépondérant ou secondaire, avec un balancement de l'hégémonie des paramètres.

■ Mort subite et athérosclérose coronaire

Populations concernées

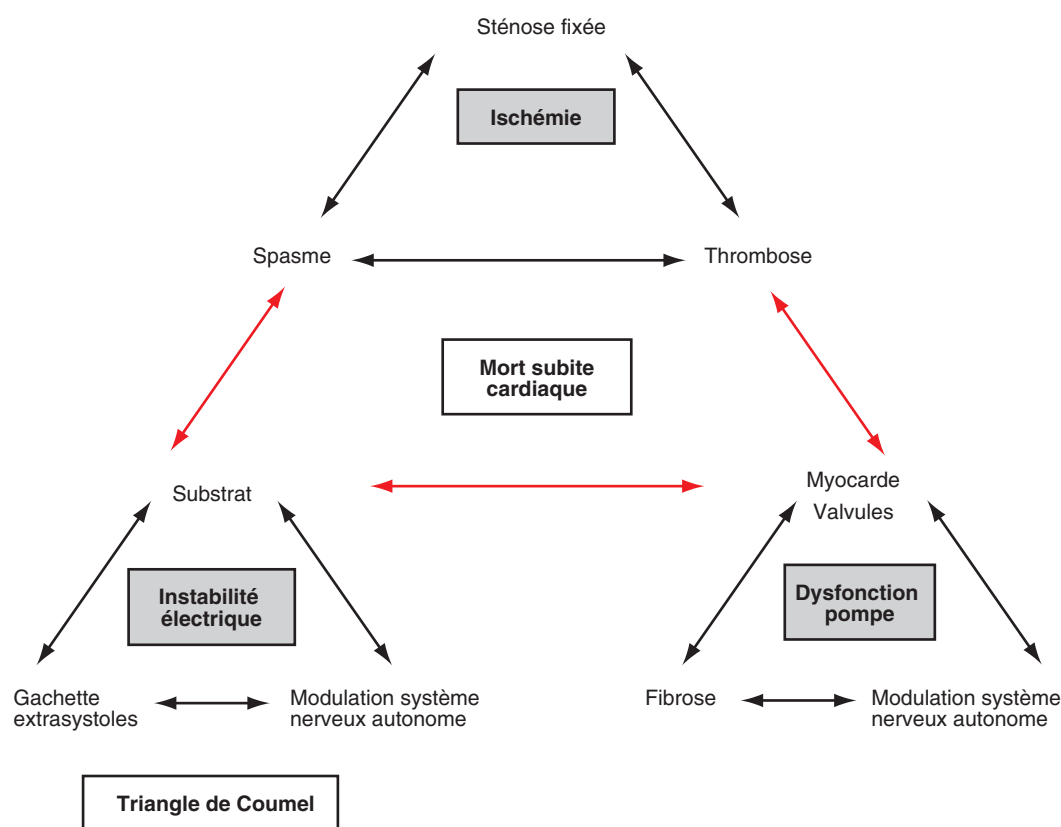
Deux populations s'individualisent. D'un côté, les sujets qui ont déjà présenté des manifestations d'insuffisance coronaire (angor, infarctus du myocarde, arythmies graves « ressuscitées ») sont surveillés par les cardiologues et leur MS sera « non inattendue ». D'autres, à l'inverse, succombent à une MS inattendue qui constituera le symptôme inaugural et terminal de cette maladie qui « dure de 30 secondes à 30 ans ». En fait, les constatations anatomiques retrouvent alors, dans la plupart des cas, les stigmates d'une ischémie silencieuse. Ces MS inopinées revendiquent 60 % de la totalité des décès dus à l'athérosclérose coronaire obstructive et aux thromboses qui la compliquent (55 000 cas par an en France). Parmi les 76 000 infarctus myocardiques annuels français, 15 % décèdent au stade aigu, sept fois sur dix dans la première heure. Les troubles rythmiques graves sont 25 fois plus fréquents dans les quatre premières heures que dans les 24 heures qui suivent, ce qui justifie le placement immédiat en soins intensifs ; 5 % des survivants mourront subitement dans l'année.

Lésions anatomiques

Les lésions anatomiques constatées intéressent les artères coronaires et le myocarde [11-14].

Au niveau coronaire, si la thrombose aiguë est facile à mettre en évidence, sa fréquence dans la MS est très diversement appréciée selon les statistiques : de 4 à 64 %. On insiste aujourd'hui sur l'importance des plaques athéroscléreuses fragiles, dont la fissuration ou la rupture entraînent non seulement une thrombose murale puis oblitérante mais aussi l'embolie du matériel athéromateux dans le territoire myocardique irrigué. Cette fragilité de la plaque repose sur un certain nombre de particularités : caractère sténosant peu marqué, richesse en lipides très fluides du cœur central s'opposant à la finesse de la capsule collagène, richesse en macrophages dont les cytokines (métalloprotéases) lysent les parties solides, situation excentrée sur la circonférence artérielle et en regard des zones de plicatures systoliques coronaires qui exposent aux contraintes rhéologiques et aux cisaillements lors des contractions ventriculaires (*mechanical effect* de Duguid). Ces plaques peuvent être stabilisées par l'administration de statines et par un

Figure 1. Pyramide de Brugada.



régime alimentaire où les graisses mono- et/ou polyinsaturées seront prédominantes. Cependant, on ne retrouvera parfois que des lésions athéroscléroseuses sténosantes anciennes diffuses (tritrunculaires) ou une sténose proximale serrée, considérées comme un substratum potentiellement responsable de la MS.

Les lésions myocardiques ne comportent pas toujours, loin s'en faut, d'infarctus myocardique aigu décelable (dont la présence peut, en revanche, être source directe de MS par rupture intrapéricardique ou choc cardiogénique) car la nécrose n'a pas eu le temps de se constituer après l'occlusion coronaire qui engendre l'orage électrique mortel. Des séquelles fibreuses d'infarctus ancien sont retrouvées dans plus de la moitié des cas de MS coronaire, témoins de l'ischémie (silencieuse ou non) préexistante due aux lésions coronaires fixées étendues. Quelques MS sont consécutives à un bloc auriculoventriculaire aigu par nécrose hissienne ischémique.

Prévention de la mort subite après infarctus du myocarde

Une stratification des patients peut être proposée pour orienter les indications thérapeutiques :

- risque faible de MS si le sujet reste asymptomatique, sans extrasystoles ventriculaires ni potentiels tardifs : traitement β -bloquant (les antiarythmiques sont dangereux) ;
- risque moyen, en présence d'extrasystoles ventriculaires complexes, d'une fraction d'éjection inférieure à 0,40, de potentiels tardifs ;
- risque élevé en cas d'arrêt cardiaque ressuscité, de syncopes, de tachycardie ventriculaire, d'insuffisance cardiaque : on est amené à proposer une transplantation cardiaque s'il n'y a pas de solution chirurgicale plus limitée envisageable.

La prévention de la MS est assurée par une fibrinolyse aussi précoce que possible qui va limiter la taille de la nécrose et faire disparaître la zone ischémique marginale, source de réentrées et d'arythmies graves – par une revascularisation aussi globale que possible (angioplastie coronaire, stents, pontage) – par l'utilisation des β -bloquants, des inhibiteurs calciques s'il existe une insuffisance ventriculaire gauche. On ne devra pas oublier la lutte contre les facteurs de risque athérogènes : tabagisme, hypertension artérielle, hyperlipidémies, excès de lipides

alimentaires saturés à remplacer par des huiles végétales avec directives diététiques générales appropriées type régime crétois [15, 16].

■ Mort subite et affections myocardiques

Cardiomyopathie dysplasique ventriculaire droite arythmogène

D'identification assez récente, la cardiomyopathie dysplasique ventriculaire droite arythmogène (CDVDA), qui a reçu des noms variés, revendique la première place parmi les causes de mort subite entre 18 et 35 ans [17-22]. Elle reste souvent méconnue car seul l'examen anatomique du cœur permet de l'identifier avec certitude : le myocarde manque entre épicaire et endocarde sur une portion plus ou moins étendue de la paroi antérieure juxta-septale du ventricule droit. Remplacé par du tissu adipeux, le myocarde peut persister parfois uniquement au niveau des colonnes charnues sous-endocardiques, envahi ou non par une sclérose interstitielle. Un déterminisme génétique à caractère autosomique dominant a été démontré par Thiene en Vénétie. La MS est la manifestation inaugurale la plus habituelle, survenant volontiers au cours d'un effort, soit modéré au cours de la vie courante, soit plus violent au cours d'une pratique sportive. Des tachycardies ventriculaires primaires récidivantes ou une insuffisance ventriculaire droite en cas d'anomalie étendue sont moins souvent rencontrées. Le dépistage clinique reste difficile, justifié dans les fratries, où sa mise en évidence n'est pas sans poser de difficiles questions sur la conduite à tenir. Fontaine a proposé des critères diagnostiques ECG aussi simples que performants : durée de QRS supérieure à 100 ms en V1, V2 ou V3 – onde T plate ou négative en V2 – aspect de bloc de branche droite incomplet.

Cardiomyopathie hypertrophique

La cardiomyopathie hypertrophique du jeune sujet, dans sa forme asymétrique surtout, est plus populaire comme source de

MS d'effort que la CDVDA, alors qu'elle s'avère bien plus rarement en cause. Là encore, le caractère hérédofamilial est présent [23, 24]. Les critères de distinction avec le « cœur d'athlète » restent assez flous [25].

Cardiomyopathie dilatée. Hypertrophie ventriculaire gauche

Les fréquentes cardiomyopathies dilatées à tous leurs stades évolutifs, les hypertrophies ventriculaires gauches secondaires à l'hypertension artérielle peuvent se manifester par une mort subite inaugurale, de même que les myocardites aiguës (lymphocytaires d'origine volontiers virale, à cellules géantes...) avant qu'elles ne donnent aucun signe ou symptôme évocateur [26-28].

■ Mort subite et affections rythmiques

Ce chapitre a été de loin le plus remanié ces dernières années quant à ses étiologies grâce aux apports de la biologie moléculaire (modifications a priori génétiques des canaux ioniques, de protéines myocardiques et d'enzymes dépendant de remaniements de gènes) et quant à sa physiopathologie par les progrès de l'électrophysiologie. Le premier gène incriminé siège sur le bras court du chromosome 3. On parle aujourd'hui de « maladie des canaux ioniques » (*channelopathy*), substratum génique volontiers héréditaire ou familial (à côté des cas sporadiques par mutation) de l'ancienne « fibrillation ventriculaire sur cœur sain » dite encore « maladie électrique primitive », entité aujourd'hui démembrée [29, 30] et dont la nouveauté mérite d'être détaillée, car elle est source de MS par tachycardie ventriculaire (TV) et fibrillation ventriculaire (FV). Les diverses affections regroupées dans ce chapitre, qui semblent s'opposer parfois, participent pourtant de mécanismes électrophysiologiques voisins et d'un substratum génique proche : distribution hétérogène des canaux ioniques dans l'épaisseur du myocarde et effets disparates des mutations sur l'activité des canaux. La sophistication quantitative des méthodes d'analyse du signal électrique cardiaque apparaît comme un marqueur potentiellement utile du risque de mort subite d'origine rythmique.

Finalement, si on propose actuellement un modèle théorique des mutations du canal du sodium SCN5A englobant l'ensemble des phénotypes, il est certain que le processus allant de la mutation d'un gène à la présentation clinique d'un malade reste partiellement compris et très compliqué. Entre 1 et 30 ans, la MS est essentiellement due aux cardiopathies organiques et aux anomalies électriques primitives.

Allongement constitutionnel de l'espace QT (syndrome du QT long constitutionnel)

La distinction clinique de deux phénotypes avait de longtemps précédé les données physiopathologiques : le syndrome de Jervell-Lange-Nielsen autosomique récessif avec surdité s'opposait au syndrome de Romano-Ward autosomique dominant plus fréquent. La pénétrance et l'expressivité variables rendent compte de l'hétérogénéité des phénotypes rencontrés, cette variabilité étant aussi fortement modifiable par les facteurs d'environnement comme les troubles ioniques ou l'âge. Cliniquement s'associent allongement de l'espace QT, anomalies de l'onde T (alternance électrique, encoches), bradycardie, torsades de pointe, plus syncopes consécutives ou non à un stress, antécédents familiaux. La coexistence de ces divers paramètres permet une stratification du risque de mort subite [31]. En gros, l'anomalie génétique la plus fréquente déprime les fonctions de raccourcissement du potentiel d'action du canal du potassium, porté par le gène *KCNQ1*, gène qui contrôle aussi l'oreille interne. Toutefois, il existe d'autres mécanismes générant l'allongement de QT : anomalie des gènes *KCNE1* et 2, *KCNH2*, *SCN5A*, *ANK2*. Nous n'en dirons pas plus sur cette biologie moléculaire génétique encore en plein développement et renvoyons aux articles spécialisés [29].

Il est possible que certains syndromes d'allongement acquis de l'espace QT ne soient que la révélation par divers composés de formes génétiques latentes : produits générateurs de postdépolarisation et de torsades de pointes chez des sujets susceptibles au blocage du canal IKr (HERG), prédisposés par hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie (β -bloquants), insuffisance cardiaque congestive, sexe féminin. « Ces études donnent la preuve qu'une mutation spécifique, en altérant l'électrophysiologie et l'équilibre entre les courants d'entrée et de sortie, peut modifier le potentiel d'action cardiaque, expliquant ainsi comment ces mutations allongent la repolarisation ventriculaire, ce que marque l'allongement de QT » [31].

Syndrome du QT court

Il s'agit d'un syndrome familial associant palpitations, syncopes, micro-cris de fibrillation auriculaire et morts subites par arythmie ventriculaire. L'espace QT reste en dessous de 300 ms, les ondes T sont hautes, pointues et symétriques, les périodes réfractaires tant auriculaires que ventriculaires raccourcies et la fibrillation ventriculaire facilement inducible. On incrimine une dispersion transmurale de la repolarisation, due à un raccourcissement hétérogène du potentiel d'action entre les myocytes épicaux et les cellules M [30]. Le génotype responsabiliserait une accentuation de la fonction du canal IKr, dépendant du gène *KCH2* (HERG) ou du gène *KCNQ1* (*KvLQT1*).

Une anomalie génique voisine engendrerait des fibrillations auriculaires familiales, mais sans MS consécutives.

Syndrome de Wolff-Parkinson-White

Le syndrome de Wolff-Parkinson-White peut s'avérer dangereux lorsque la conduction rétrograde dans le faisceau de Kent connectant oreillette et ventricule possède une période réfractaire courte : l'apparition d'une fibrillation auriculaire peut alors provoquer une MS en dégénérant en fibrillation ventriculaire. Bien que très rare, cette éventualité doit pousser à l'évaluation électrophysiologique des préexcitations (espace PR court, onde delta et QRS allongé au-delà de 100 ms). Si le gène responsable de ce syndrome n'a pas encore été identifié, il a été évoqué, dans quelques familles, une parenté avec les glycogénoses cardiaques sous-tendues par l'anomalie du gène *PRKAG2* [29].

Blocs auriculoventriculaires

Les blocs auriculoventriculaires avec syndrome de Morgagni-Adams-Stokes n'engendrent plus de MS depuis qu'on leur oppose l'implantation d'un stimulateur cardiaque. L'étude de cas familiaux chez des sujets jeunes a permis de suspecter des altérations du gène *SCN5A*, avec un lien entre anomalie électrique des canaux ioniques et altération anatomique hissienne.

Syndrome de Brugada

Cliniquement décrit en 1992, le syndrome de Brugada a trouvé, au cours des années suivantes, un substratum génétique au niveau du gène *SCN5A* dont l'anomalie entraîne une diminution de l'activité du canal sodique, souvent accentuée par la fièvre, de type autosomique dominant à pénétrance variable (la moitié des cas sont familiaux) et prédominance masculine [32]. Le sus-décalage du segment ST en V1V2V3, soit en selle de chameau avec surélévation du point J, soit en coupole ou dôme encoché, en est la principale caractéristique ECG, associé à l'aspect de bloc de branche droite plus ou moins complet, mais ces anomalies sont spontanément intermittentes, labiles et donc non évidentes en permanence. Il est heureusement possible de les révéler par l'administration d'un antiarythmique de classe I, qui transforme aussi l'aspect en selle de ST en dôme encoché, plus caractéristique des formes dangereuses (selon Brugada « un ECG anormal en forme d'anse est défini par une onde terminale R', avec un point J surélevé d'au moins 2 mV, puis un segment ST descendant lentement en continuité avec une onde T aplatie ou négative présent spontanément de V1 à V3 »). A contrario, la stimulation β -adrénergique peut normaliser un ECG suspect. Le danger tient à la fréquence de syncopes par tachycardie

ventriculaire polymorphe et de MS par FV vers une médiane de 40 ans, à la suite d'apparition d'extrasytols à couplage court. Le risque de MS, évalué à cinq cas par année pour 10 000 sujets, est majoré par les déséquilibres du système nerveux autonome, les variations de la glycémie, certains médicaments : antiarythmiques, antipaludéens, neuroleptiques. L'électrophysiologie permet une stratification des risques qui précise les indications de défibrillateur implantable, voire de transplantation cardiaque.

Le syndrome de « MS inopinée nocturne des jeunes hommes d'Extrême-Orient » doit être assimilé au syndrome de Brugada. En outre, les altérations du gène *SCN5A* semblent sous-tendre de nombreux phénotypes d'autres arythmies : QT longs atypiques, blocs auriculoventriculaires, maladie du sinus auriculaire...

Tachycardie ventriculaire polymorphe sensible aux catécholamines

Initialement décrite comme survenant lors d'une tachycardie d'effort chez des enfants dont la famille comportait plusieurs morts subites juvéniles, cette affection s'avère facile à déclencher dans la grande majorité des cas par l'accélération du rythme sinusal. Le gène en cause serait *hRyR2* (anomalie autosomique dominante), garant des échanges calciques myocytaires grâce au complexe ryanodine du réticulum sarcoplasmique : l'hypersympathicotomie entraînerait une suractivité avec fuite du calcium. Plus rare et moins bien précisée, une anomalie du gène *CASQ2* donnerait les mêmes conséquences par une voie voisine [33].

Ce type de TV mortelle appelle plusieurs remarques : d'une part, l'intoxication digitale entraîne, par la même surcharge calcique myocytaire, des TV bidirectionnelles, d'autre part, on voit poindre une parenté génique entre la cardiomyopathie dysplasique ventriculaire droite et les maladies des canaux ioniques, c'est-à-dire entre deux affections de définition différente, l'une anatomique, l'autre rythmique : attendons les progrès unificateurs annoncés par quelques similitudes électrocardiographiques [34, 35]. Enfin, ce substratum pourrait rendre compte de la dangerosité de médicaments psychiatriques sympathomimétiques, destinés, entre autres, aux enfants hyperactifs.

Prolapsus valvulaire mitral

Dans ses formes extrêmes (ballonnisation des valves, étirement des cordages et forte régurgitation mitrale), le prolapsus valvulaire mitral a été accusé d'être en relation avec quelques MS, sans certitude et sans que le mécanisme ne soit expliqué. Nous signalons cela ici par commodité ; peut-être le même substratum génique est-il à la base des deux phénomènes [36, 37].

■ Mort subite et cardiopathies diverses

La MS inopinée inaugurale peut survenir dans de très nombreuses cardiopathies [38], sans parler de celles arrivées au stade de l'insuffisance cardiaque où la MS apparaît comme le symptôme terminal le plus fréquent. Vouloir dresser un catalogue exhaustif ferait passer en revue l'ensemble de la cardiologie : signalons seulement les affections fréquentes où la MS n'est pas rare.

Le rétrécissement aortique se terminait, dans un quart des cas, par une MS avant l'ère des remplacements valvulaires prothétiques.

Les anévrismes disséquants de l'aorte ascendante (adolescents atteints de maladie de Marfan ou hommes de la cinquantaine porteurs d'une maladie annuloectasique), comme les anévrismes athéromateux méconnus de l'aorte abdominale sous-rénale, sont source de MS par leur rupture externe.

Les embolies pulmonaires proximales massives à « forme médico-légale » créant des lésions anatomiques incompatibles avec la survie sont à redouter chez les vieillards alités mais aussi chez des sujets en bonne santé apparente, même en l'absence des causes favorisantes habituelles [39, 40].

Quelques cardiopathies congénitales diagnostiquées ou non (par exemple la téralogie de Fallot, la naissance anormale d'une coronaire) peuvent prendre place ici.

Plus rarement, l'autopsie après MS inattendue fera découvrir une hypertension artérielle pulmonaire plexogénique, une tumeur intracardiaque, une amylose cardiaque, une myocardite aiguë paucisymptomatique, un pont myocardiaque sur l'artère interventriculaire antérieure, une séquelle fibreuse de contusion myocardiaque ancienne (commotio cordis) [3, 38].

■ Facteurs et circonstances favorisant la mort subite

Certaines circonstances particulières influent sur la survenue de la mort subite cardiaque en déstabilisant l'électrogenèse myocardiaque.

Rôle du système nerveux

Dans un remarquable article au titre accrocheur : « *Sudden and rapid death during psychologic stress : folklore or folk wisdom ?* », Engel [41] énumère les personnages historiques morts de peur, de joie ou d'émotion intense et publie une liste de 170 cas de MS « psychogènes » relevés dans la presse de sa région en six ans. Lown insiste sur le stress émotionnel, source de MS [42], ainsi que Cannon dans un texte très documenté (*Voodoo death*) [43]. Leor rappelle l'incidence du tremblement de terre de Los Angeles. Plus précisément, l'action encéphalique a été démontrée par Oppenheimer : altérations de la repolarisation ECG lors d'accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme lors des hémorragies méningées, sous-entendant l'existence d'un circuit psycho-neuro-cardiovasculaire à point de départ cortical et sous-cortical [44].

La part du système nerveux autonome (orthosympathique chronotrope, dromotrope et inotrope positif, parasympathique d'effets inverses) reste prédominante mais s'intègre au système de la vie de relation, exposant à des FV soit directes, soit consécutives à des bradycardies extrêmes. En cas d'hyperexcitabilité centrale, les changements rapides des effets cardiovasculaires ortho- et parasympathiques peuvent mêler phénomènes d'excitation et d'inhibition myocardiaque, engendrant une instabilité létale [45]. La stimulation vagale extrême débouchant sur une asystole mortelle reste la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque lors de l'induction anesthésique (syncope « blanche ») et se produit surtout chez les sujets anxieux dont l'émotion est décuplée par la peur de l'intervention chirurgicale, fut-elle mineure. Lown [42] a beaucoup insisté sur les situations psychologiques fragilisantes qui peuvent favoriser la MS cardiaque chez ceux qu'il appelle « *les cœurs brisés* » : choc émotionnel majeur, (peur, colère, humiliation), conditions inhabituelles beaucoup plus communes et volontiers méconnues, tension psychogène chronique (veuvage, divorce, chômage, isolement et solitude). Reste que, la plupart du temps, ces circonstances qui ont précédé la MS et induit l'instabilité électrique cardiaque ne sont pas connues du médecin : seules les lésions anatomiques apparaissent lors d'une éventuelle autopsie. Quelques aphorismes résument ces données : « le cœur est la cible, le cerveau la gâchette » [42], « c'est le système nerveux qui détermine le moment de la catastrophe » [45].

Les modifications circadiennes du tonus vagal expliqueraient l'augmentation du danger de MS dans les heures qui suivent le réveil matinal et, a contrario, la diminution du risque pendant le sommeil (période où les extrasystoles ventriculaires diminuent aussi). La dysautonomie (neuropathie autonome cardiaque) du diabète par exemple pourrait infléchir ces mécanismes [46].

Alcool

Les travaux épidémiologiques précis [47], montrant une incidence de MS triplée chez l'alcoolique d'âge équivalent, retrouvent la notion qu'avaient les habitants des petits villages à population stable où chacun se connaît : les ivrognes notoires

ne dépassent guère la cinquantaine et leur mort très souvent subite n'étonne personne. La surconsommation alcoolique du week-end anglo-saxon et des congés annuels marqués par une recrudescence de MS a fait parler de « *holiday heart syndrome* » [48]. La sommation des mécanismes délétères de l'alcool sur le cœur rend compte de ces faits : action toxique directe sur les myocytes avec foyers de nécrose puis de sclérose, augmentation de la masse ventriculaire gauche, dispersion des périodes réfractaires et allongement de l'espace QT, troubles de conduction, fibrillation auriculaire, augmentation de la fréquence cardiaque ou absence de variabilité sinusale, augmentation des acides gras libres, anomalies ioniques par malnutrition ou prise de diurétiques. On est loin ici de l'effet protecteur athérogène du vin, facteur principal du paradoxe français [16] conseillant par jour : « Jamais plus d'une bouteille et jamais moins d'un verre – Avec un bon bordeaux vous voilà centenaire. »

Tabac

L'épidémiologie (étude de Framingham en particulier) montre que le taux de MS, tous autres facteurs confondus, est de 1,7 % chez les non-fumeurs contre 5,4 % chez les fumeurs, que l'arrêt du tabac diminue de moitié le risque de MS après un infarctus du myocarde. Outre l'effet athérogène à long terme, la cigarette est connue comme un facteur important de fragilisation des plaques athéroscléreuses coronaires, source de thrombose aiguë (exaltation des fonctions plaquettaires, sécrétion accrue de thromboxane A₂, inhibition des fonctions endothéliales anti-thrombogènes, vasoconstriction) et aussi comme facteur arythmogène [49].

Médicaments

Quelques intoxications médicamenteuses sont bien répertoriées comme génératrices de MS arythmiques : digitaline (nous en avons rappelé le mécanisme), émétine, chloroquine, anthracyclines... D'autres produits ont un effet proarythmique aux doses thérapeutiques : médicaments psychiatriques dont les antidépresseurs tricycliques [50], certains antiarythmiques de classe 1 ; le méthylphénidate à doses fortes prescrit chez les enfants hyperactifs a été incriminé aux États-Unis. D'autres produits enfin déstabilisent l'équilibre ionique et engendrent une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie nocives, par exemple les diurétiques. Tout cela peut également révéler une maladie des canaux ioniques latente. Certains régimes alimentaires déséquilibrés ont une action voisine.

S'il est bien connu que la pratique sexuelle ne met en jeu chez l'homme qu'une faible énergie mesurable, les circonstances peuvent aggraver le risque cardiaque s'il existe une insuffisance coronaire (décharge de noradrénaline du stress de l'adultère, désir de satisfaire la partenaire poussant à dépasser ses limites). L'utilisation des inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, qui perturbent les fonctions des cellules endothéliales, favorise l'érection mais fragilise les plaques athéroscléreuses : d'où un risque théorique de MS, en fait très faible selon les études actuelles [51].

Sport

Présenté comme un gage de bonne santé dans le grand public, le sport apparaît être paradoxalement un facteur non négligeable de MS lors de circonstances variées qui vérifieront l'aphorisme : « Le sportif qui meurt est un cardiaque non diagnostiqué ». La MS du champion déconcerte, ce que la presse ne manque pas d'exploiter [52].

On doit opposer :

- la MS d'athlètes entraînés de haut niveau ;
- la MS de citadins sédentaires de la quarantaine impliqués dans une activité sportive occasionnelle ou exceptionnelle.
- la MS, au cours de compétition, où à l'effort s'ajoute le stress du résultat de l'épreuve (terme explicite), aux activités d'entraînement et de routine [53] ;
- l'âge des sujets avec des maladies très différentes pour les jeunes compétiteurs (dysplasie arythmogène du ventricule

droit, maladies des canaux ioniques, cardiomyopathie hypertrophique) et pour les quinquagénaires sportifs occasionnels (athérosclérose coronaire) ;

- les efforts de résistance isométriques brefs avec surcharge de pression aux efforts d'endurance dynamique sous-maximaux prolongés avec souvent intrication des deux types d'effort mettant en jeu les systèmes anaérobie et aérobie.

Les effets nocifs du sport associent le dépassement des possibilités d'adaptation cardiocirculatoire et les facteurs d'environnement impliqués par l'activité en groupe :

- l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume systolique, la vasodilatation artériolaire et la redistribution des débits locaux vers les muscles actifs, améliorés par l'entraînement chez les sujets sains, deviennent très limités par la présence de toute cardiopathie ;
- la cigarette après l'effort, la douche trop chaude qui diminue le retour veineux ;
- l'hypokaliémie consécutive à une diarrhée fortuite, conjuguées au rebond vagal à l'arrêt de l'activité, rendent compte de cette période vulnérable du sportif ;
- l'acidose lactique, l'élévation des acides gras libres et des catécholamines expliqueraient les échecs de la réanimation.

Certains sports sont plus risqués car ils associent les dangers énumérés plus haut : fréquence cardiaque dépassant 85 % de la maximale théorique (*squash*), intégration dans une équipe où l'on veut imiter les plus performants, intervention d'un décompte de points, convoitise d'un objet unique (le ballon). On a signalé le déclenchement d'arythmies mortelles par un choc violent sur le thorax (palets ou coup de crosse de hockey, de base-ball) : commotio cordis [54]. N'oublions pas le danger des produits du dopage, qui interfèrent avec tous les mécanismes délétères déjà cités, source d'une MS parfois un peu différée, donnant lieu à des interrogations sur la disparition de tel ou tel magnifique champion olympique encore jeune, ou sur la brièveté de survie des vainqueurs du Tour de France : accident du travail à retardement ?

■ Prévention et « traitement » de la mort subite

Chaque cadre étiologique comporte son orientation thérapeutique « préventive » que nous avons signalée chemin faisant. Quelques propositions générales seront simplement rappelées ici, sans aborder les techniques propres aux réanimateurs.

Prévention primaire et secondaire

La prévention primaire essentielle concerne celle de l'athérosclérose coronaire, principale cause de MS chez l'homme d'âge moyen. On insistera sur le rôle du tabac, de l'hypertension artérielle, de la surconsommation de graisses saturées et sur le rôle protecteur d'un verre de vin par repas, élément majeur du paradoxe français [16].

La suppression du substratum électrophysiologique arythmogène et la prévention de l'ischémie font intervenir la thrombolyse précoce dans l'infarctus myocardique, la revascularisation myocardique et les médicaments antiangineux, l'éradication instrumentale de quelques troubles rythmiques bien ciblés.

Les médicaments sont utiles : β -bloquants et amiodarone selon les cadres étiologiques plus que les antiarythmiques purs démontrés nocifs. L'activité physique adaptée au sujet (et non le sport de compétition) stabilise l'activité électrique du cœur [42].

Le défibrillateur automatique implantable a conquis ses indications bien codifiées [55-59], tandis que la transplantation cardiaque s'avère parfois le recours ultime. La quantification du signal électrique donne l'espoir d'obtenir de nouveaux marqueurs mathématiques du risque de MS rythmique : variabilité sinusale analysée par ondelettes (multirésolution) et turbulence de la fréquence cardiaque, potentiels tardifs sur l'ECG à haute résolution, dynamique de l'intervalle QT et alternance de l'onde T, système CAVIAR de comparaison automatique des vectocardiogrammes [60].

Réanimation de la mort subite par cœur inefficace

Hormis les sujets ressuscités après une fibrillation ventriculaire dans un milieu médicalisé favorable, quelques succès ont été obtenus pour des malaises survenant sur la voie publique lorsque les secours interviennent très rapidement : c'est-à-dire quand la FV est encore présente, avant l'arrêt de l'activité électrique du cœur. Après validation de la méthode aux États-Unis et dans d'autres pays, l'utilisation d'un défibrillateur semi-automatique est aujourd'hui possible en France par des secouristes non titulaires d'un doctorat en médecine. Comme les pompiers arrivent toujours sur place longtemps avant les autres secours, il était normal que « la chaîne de survie » leur attribue ce matériel, éventuellement relayé ensuite par les appareils plus sophistiqués des médecins du Service d'aide médicale d'urgence (Samu). Quelques rares structures « à risque » se sont munies de défibrillateur : stades, clubs de sport. Quelques cœurs pourraient sans doute « repartir » si les témoins du malaise ébauchaient un massage cardiaque, ou donnaient simplement des coups assez violents sur le sternum : mais ils risquent d'être lynchés par la foule croyant à une agression... et dissuadés par la politique générale actuelle du « ne rien faire, ne rien dire ».



Références

- [1] Lenègre J. La mort subite dans l'athérosclérose coronarienne. *Rev Prat* 1958;**8**:1847-55.
- [2] Goldstein S, Bayès-de-Luna A, Guindo-Soldevila J. *Sudden cardiac death*. Armonk NY: Futura Publishing Company; 1994.
- [3] Loire R. *Mort subite d'origine cardiaque*. Médicorama 307. Synthelabo Cardio-Vasculaire; 1996 (p. 1-70).
- [4] Myerburg RJ, Castellanos A. Arrêt cardiaque et mort subite. In: *Traité de médecine cardiovasculaire*. Padoue: Piccin Nuova Libreria; 2000. p. 1023-75.
- [5] Ellsworth EG, Ackerman MJ. The changing face of sudden cardiac death in the young. *Heart Rhythm* 2005;**2**:1283-5.
- [6] Puranik R, Chow CK, Dufou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005;**2**:1277-82.
- [7] Leclercq JF, Coumel P, Maisson-Blanche P, Zimmermann M, Chouty F, Slama R. Mise en évidence des mécanismes déterminants de la mort subite. *Arch Mal Cœur* 1986;**79**:1024-33.
- [8] Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;**115**:2305-15.
- [9] Spector PS. Diagnosis and management of sudden cardiac death. *Heart* 2005;**91**:408-13.
- [10] Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Numberg M, Maisson-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsades de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular arrhythmias. *Circulation* 1994;**89**:206-15.
- [11] Tabib A, Loire R. Mort subite inattendue et lésions coronaires. À propos de 407 cas sur 1 000 décès de moins de 65 ans. *Arch Mal Cœur* 1993;**86**:401-6.
- [12] Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation* 1993;**87**:1142-50.
- [13] Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death: frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions and myocardial infarction. *Circulation* 1995;**92**:1701-9.
- [14] Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;**97**:2110-6.
- [15] Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon J. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975;**51**:606-13.
- [16] Renaud S. *Le régime santé*. Paris: Odile Jacob; 1995 (p. 51-4).
- [17] Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi I, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;**318**:129-33.
- [18] Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001;**50**:399-408.
- [19] Loire R, Tabib A. Dysplasie ventriculaire droite et maladie d'Uhl. Étude anatomique de 100 cas après mort subite. *Ann Pathol* 1998;**18**:165-71.
- [20] Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Thivolet F, Chevalier P, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;**108**:3000-5.
- [21] Lemola K, Bruckhorst C, Huelfenstein U, Oeschlin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with ARVD/C: long-term experience of a tertiary care center. *Heart* 2005;**91**:1167-72.
- [22] Frank R, Al Daoud Zenner M, Tonet J, Lucet FH, Himbert C, Hulot JS, et al. Dysplasie ventriculaire droite arythmogène et mort subite. *Ann Cardiol Angeiol* 2005;**54**:21-5 (Paris).
- [23] Leier CV. The cardiomyopathies: mortality, sudden death and ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Clin* 1992;**22**:275-306.
- [24] Maron BJ, Fananapazir L. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;**85**:157-63.
- [25] Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: a clinical problem of increasing magnitude and significance. *Heart* 2005;**91**:1380-2.
- [26] Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;**124**:1036-45.
- [27] Le Heuzey JY, Guize L. Cardiac prognosis in hypertensive patients. Incidence of sudden death and ventricular arrhythmias. *Am J Med* 1988;**84**:65-8 (suppl III).
- [28] McLenachan JM, Dargie HJ. Left ventricular hypertrophy as a factor in arrhythmias and sudden death. *Am J Hypertens* 1989;**2**:128-31.
- [29] Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**(suppl1):S8-S20.
- [30] Cerrone M, Noujaim S, Jalife J. The short QT syndrome as a paradigm to understand the role of potassium channels in ventricular fibrillation. *J Intern Med* 2006;**259**:24-38.
- [31] Moss AJ, Schwartz PJ. 25th Anniversary of the International long-QT Syndrome Registry. *Circulation* 2005;**111**:1199-201.
- [32] Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C, Brugada J. The Brugada syndrome. *Arch Mal Cœur* 2005;**98**:115-22.
- [33] Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med* 2006;**259**:48-58.
- [34] Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Franchi F, et al. Identification of mutations in the ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2. *Hum Mol Genet* 2001;**10**:189-94.
- [35] Pérez Riviera AR, Antzelevitch C, Schapacknik E, Dubner S, Ferreira C. Is there an overlap between Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia? *J Electrocard* 2005;**38**:260-3.
- [36] Chesler E, King RA, Edwards JE. The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation* 1983;**67**:632-6.
- [37] Bensaid J. Le prolapsus valvulaire mitral. Dépister les formes potentiellement graves. *Rev Prat Méd Gén* 1993;**7**:37-44.
- [38] Loire R, Tabib A. Mort subite cardiaque inattendue. Bilan de 1000 autopsies. *Arch Mal Cœur* 1996;**89**:13-8.
- [39] Gallerani M, Manfredini R, Ricci L. Sudden death from pulmonary thrombo embolism: chrono-biological aspects. *Eur Heart J* 1991;**13**:661-5.
- [40] James TN. On the cause of syncope and sudden death in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1962;**56**:252-60.
- [41] Engel GL. Sudden and rapid death during psychological stress: folklore or folk wisdom? *Ann Intern Med* 1971;**74**:771-82.
- [42] Lown B. Mental stress, arrhythmias and sudden death. *Am J Med* 1982;**72**:177-80.
- [43] Cannon WB. "Voodoo" death. *Psychosom Med* 1957;**19**:182-6.
- [44] Oppenheimer SN. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. *Arch Neurol* 1990;**47**:513-9.
- [45] Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;**4**:338-55.
- [46] James TN. Primary and secondary cardioneuropathies and their functional significance. *J Am Coll Cardiol* 1983;**2**:983-8.
- [47] Iliou MC, Guize L. Cœur et alcool. Troubles du rythme cardiaque. *Rev Cardiol Prat* 1993;**3**:85-90.
- [48] Ettinger PO, Wu C, De La Cruz C. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;**25**:555-62.
- [49] Thomas D. Tabagisme et maladies cardiovasculaires. *Rev Prat* 1993;**43**:1218-22.